

Artículo original

La tolerancia inmunitaria a las infecciones virales en murciélagos y su relación con las pandemias

Immune tolerance to viral infections in bats and its relation with pandemics

✉ Luis F. García^{1,*}, ✉ Francisco J. Díaz²

¹ Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

Los murciélagos o quirópteros (orden Chiroptera) representan el 20 % de los mamíferos vivos. Se han adaptado a todos los nichos ecológicos existentes (exceptuando la Antártida y el Ártico) como producto de procesos evolutivos que les permiten sobrevivir y reproducirse en condiciones muy diferentes. Además, los murciélagos son los únicos mamíferos voladores, lo que exige una alta carga metabólica y lleva a la liberación de moléculas genotóxicas y proinflamatorias. Sin embargo, los Chiroptera han desarrollado mecanismos para contrarrestar estos efectos dañinos que, paralelamente, se asocian con una vida prolongada, baja incidencia de cáncer y tolerancia a las infecciones virales. Los murciélagos son reservorios de una gran variedad de virus sin presentar enfermedad. Su resistencia a las infecciones virales se ha explicado por una tolerancia inmunitaria que permite que los virus permanezcan en estos hospederos sin causar daño tisular o enfermedad. La tolerancia se rompe cuando los murciélagos sufren estrés por alteración de los ecosistemas donde habitan o por reducción de sus fuentes de alimento, situaciones que ocurren generalmente por efecto antrópico. Los principales mecanismos de la tolerancia inmunitaria a las infecciones virales en los quirópteros son la activación constitutiva de los genes estimulados por interferón tipo I con actividad antiviral y la disminución de la activación del inflammasoma, lo que permite controlar la replicación viral sin inducir respuestas inflamatorias que causen daño tisular. El estudio de la tolerancia a las infecciones en los quirópteros puede conducir al desarrollo de nuevas formas de prevención y tratamiento de las infecciones epizooticas.

Palabras claves: Chiroptera; Murciélagos; Virus; Tolerancia; Interferón; Inflammasoma.

Abstract

Bats (order Chiroptera) represent 20% of living mammals. They have adapted to all existing ecological niches (except Antarctica and the Arctic) as a result of evolutionary processes that allow them to survive and reproduce in very different conditions. Also, bats are the only mammals that fly, which demands a high metabolic load and leads to the release of genotoxic and pro-inflammatory molecules. However, Chiroptera species have developed mechanisms to counteract these damaging effects, which are, besides, associated with long life, low cancer incidence, and tolerance to viral infections. Bats are reservoirs of a wide variety of viruses without presenting disease. Their resistance to viral infections has been explained by an immune tolerance that allows the viruses to remain in these hosts without causing tissue damage or disease. Tolerance is broken when bats suffer stress due to the alteration of the ecosystems where they live or the reduction of their food sources, generally due to anthropic effects. The main mechanisms of immune tolerance to viral infections in bats are constitutive activation of type I interferon genes with antiviral activity and decreased inflammasome activation allowing viral replication to be controlled without inducing inflammatory responses that cause tissue damage. The study of tolerance to infections in Chiroptera may lead to the development of new forms of prevention and treatment of epizootic infections.

Keywords: Chiroptera; Bats; Virus; Tolerance; Interferon; Inflammasome.

Citación: García LF, Díaz FJ. La tolerancia inmunitaria a las infecciones virales en murciélagos y su relación con las pandemias. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 47(184)484-504, junio-septiembre de 2023. doi: <https://doi.org/10.18257/racefyn.1939>

Editor: John M. González

***Correspondencia:**

Luis F. García;
lfernando.garciam@gmail.com

Recibido: 15 de junio de 2023

Aceptado: 1 de agosto de 2023

Publicado en línea: 22 de agosto de 2023



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

Introducción

La pandemia de la infección con el virus SARS-CoV2 se inició en Wuhan, China, en diciembre de 2019 (Wu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Worobey *et al.*, 2022) y se diseminó rápidamente por todos los continentes. Debido al gran número de personas infectadas y fallecidas; a los grandes esfuerzos que demandó la atención de las personas afectadas; las restricciones en la forma de vida impuestas por los gobiernos para controlar la diseminación del virus, y los efectos sobre la economía global, la pandemia afectó todos los ámbitos de la vida humana en todas las regiones del planeta.

En las dos primeras publicaciones sobre la infección en China (Wu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020), se identificó el agente causante de la infección como un nuevo coronavirus y se demostró que el genoma de los virus aislados de los pacientes con neumonías graves tenía mucha similitud con el del virus SARS-CoV, causante de la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) del 2002 en China, la cual afectó a cerca de 8.000 personas y causó 916 muertes; fue por ello que al nuevo agente se le dio el nombre de SARS-CoV-2. Este también tenía una considerable similitud genómica con el agente del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), identificado en el 2012 y responsable de cerca de 5.000 casos y 858 muertes (Park *et al.*, 2020; Banerjee *et al.*, 2020), así como con los genomas de virus encontrados en murciélagos en diferentes regiones de China, particularmente con el BatCovRaTG13, aislado del murciélago insectívoro *Rhinolophus affinis* (Christie *et al.*, 2021) y con otros virus identificados en *Rhinolophus spp.* (Chornelia *et al.*, 2022). Estos virus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus*, y hasta el momento solo los tres primeros (SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV) han causado infecciones graves en humanos; sin embargo, otros coronavirus son causantes de 20 a 30 % de los resfriados comunes (Raoult *et al.*, 2020). Los betacoronavirus se caracterizan por tener un genoma de tipo +ssRNA (ARN de polaridad positiva y cadena sencilla), de alrededor de 30 kb, con una envoltura en la cual se expresan las proteínas E de envoltura, M de membrana y S de espícula; esta última le permite unirse al receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina-2) presente en la membrana de las células susceptibles. También expresan la proteína N, o proteína de la nucleocápside, que recubre el ARN genómico (Wu *et al.*, 2020).

La evidencia de que los genomas de los virus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 tienen grandes similitudes con aquellos de virus aislados de murciélagos permitió proponer que estos agentes se originaron a partir de virus presentes en estos mamíferos, los que, en forma directa (MacLean *et al.*, 2020) o mediante un hospedero intermedio (Li *et al.*, 2020) terminaron infectando a los humanos (Andersen *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). La evidencia más sólida indica que el progenitor del SARS-CoV2 logró transmitirse de humano a humano como consecuencia de su historia evolutiva adaptativa en el murciélago (MacLean *et al.*, 2020). Los análisis evolutivos sugieren que el ancestro común del SARS-CoV y del SARS-CoV-2 se originó en los quirópteros hace ~40 a 70 años (Christie *et al.*, 2021). Los virus más cercanos al SARS-CoV-2 son el RaTG13 y el RmYNO2, con los que comparte un ancestro datado, aproximadamente, en 1976 (MacLean *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2021).

Desde principios del siglo XX existe evidencia de que los murciélagos pueden ser reservorios de diferentes microorganismos patógenos, siendo el más conocido el virus de la rabia (Banyard *et al.*, 2014; Brook & Dobson, 2015), pero solo a partir de las epidemias causadas por los virus Nipah, Hendra, Ébola, Marburg, SARS-CoV, y de la pandemia de COVID-19, se ha prestado más atención a los murciélagos como reservorios de virus potencialmente capaces de causar eventos zoonóticos, y al estudio de la relación murciélago-virus, incluyendo las características del sistema inmunitario de estos mamíferos que permiten que, en condiciones silvestres, alberguen los virus sin presentar la enfermedad (Letko *et al.*, 2020; Keusch *et al.*, 2022). En esta dirección es importante plantear preguntas fundamentales como las siguientes: ¿por qué y cómo ocurre el desborde o derrame de la infección viral a nuevos hospederos susceptibles? ¿Qué alteraciones en los

ecosistemas donde habitan los murciélagos favorecen la aparición de eventos zoonóticos y cuál es el peso de la acción antrópica en ellos? ¿Qué cambios ocurren en el genoma de los virus de murciélagos que les permite ser patogénicos para otras especies? ¿Cuáles son los mecanismos de interacción hospedero-patógeno de los murciélagos silvestres que les permiten ser reservorios virales sin presentar la enfermedad? A este último fenómeno se le ha denominado tolerancia infecciosa inmunitaria (Ayres & Schneider, 2012; Keusch *et al.*, 2022).

En esta revisión la pregunta fundamental es: ¿por qué, a pesar de ser reservorios de una gran variedad de virus, incluidos los coronavirus relacionados con el SARS-CoV2, los murciélagos no se enferman? Hay que aclarar, sin embargo, que son propensos a infecciones causadas por otros microorganismos patógenos como hongos y bacterias extracelulares (Schountz *et al.*, 2017).

Se hizo, inicialmente, una revisión del orden Chiroptera y de algunas de las principales características de su biología que podrían relacionarse con la respuesta y la tolerancia a la infección, y cómo dicha tolerancia puede verse alterada por cambios en el ecosistema natural de las especies hospederas, incluido el efecto antrópico, que pueden llevar al derrame o desborde viral y a la posterior infección de hospederos sin contacto previo con estos virus que, por lo tanto, no han desarrollado mecanismos inmunológicos protectores o de tolerancia efectivos. Posteriormente, se revisaron las evidencias sobre los murciélagos como reservorios de virus patógenos o potencialmente patógenos para el humano y otras especies domésticas, y, por último, las peculiaridades del sistema inmunitario de los murciélagos y de la interacción hospedero (murciélago) – patógeno (virus).

Según Plowright *et al.* (2016) tres hipótesis dominan el enfoque actual sobre estas infecciones emergentes de los murciélagos: 1) Los pulsos de excreción viral pueden reflejar ciclos epidémicos estacionales promovidos por las variaciones naturales en la densidad poblacional y los contactos entre los hospederos. Si la infección induce una inmunidad que dura toda la vida, los virus pueden desaparecer localmente, pero persistir a nivel global por las migraciones y desencadenar nuevos brotes cuando se renueva la población de murciélagos con individuos sensibles. 2) Los ciclos epidémicos pueden ser el resultado de la disminución de la inmunidad en los murciélagos, lo que permitiría la circulación de los virus por una oscilante inmunidad de rebaño. 3) Los pulsos de excreción de virus pueden ser generados por la liberación episódica a partir de murciélagos persistentemente infectados, debido a una combinación de factores fisiológicos y ecológicos.

Un elemento común a todos los eventos zoonóticos que generan el paso del virus de su hospedero natural a uno nuevo sensible, es la alteración de los nichos ecológicos donde habitan, lo que conlleva el estrés que favorece el derrame viral (Bird & Mazet, 2018; Li *et al.*, 2020; Warmuth *et al.*, 2023). Los cambios en el uso de la tierra debidos a la deforestación o las actividades agrícolas pueden someter a estrés a las poblaciones de murciélagos e incrementar el contacto con los humanos. Una de las infecciones zoonóticas mejor estudiadas es la del virus Hendra (HeV), el cual emergió en humanos en 1994 y cuyo reservorio son los murciélagos frugívoros *Pteropus scapulatus*. Plowright *et al.* (2008) determinaron en un estudio longitudinal los factores de riesgo de transmisión del HeV a nivel individual y poblacional, así como los cambios estacionales en el comportamiento, la fisiología y la demografía de estos murciélagos que pudieran afectar la dinámica hospedero-patógeno. Los investigadores encontraron que las hembras preñadas o lactantes tienen un mayor riesgo de infección. Se demostró también que el HeV se transmite horizontalmente en heces, orina y saliva. La mayor seroprevalencia se observó cuando se evidenció en los animales estrés nutricional debido a la pérdida de fuentes de alimento. Eby *et al.* (2023) estudiaron durante 25 años el derrame del HeV de murciélagos *Pteropus spp.* a caballos en Australia y demostraron que los cambios en el uso de la tierra permitieron la permanencia de estos murciélagos en áreas de agricultura donde la escasez de fuentes de alimentos durante el invierno se asoció con episodios de derrame del HeV.

Orden Chiroptera

Los murciélagos pertenecen al orden Chiroptera, tradicionalmente incluido en el superorden Archonta, el cual agrupa a los órdenes Primates, Scandentia y Dermoptera; sin embargo, mediante análisis filogenéticos moleculares se reclasificaron en el superorden de los Laurasiatheria, que incluye Carnivora, Perissodactyla, Eulipotyphlia, Pholidota y Cetartiodatyla (Teeling *et al.*, 2018). Existen dos subórdenes de Chiroptera, los Yimpterochiroptera o Megachiroptera y los Yangochiroptera o Microchiroptera, subórdenes que divergieron durante el Eoceno hace 50 millones de años (Banerjee *et al.*, 2020). El orden Chiroptera está compuesto por 18 familias (Agnarsson *et al.*, 2011; Teeling *et al.*, 2018) (Figura 1) que incluyen más de 1.300 especies y representan el 20 % de los mamíferos vivos (Wang *et al.*, 2021), siendo el segundo orden de mamíferos en número de especies después de los roedores. Las familias de quirópteros con mayor número de especies son Vespertilionidae y Molossidae (Hayman, 2016). La familia Phyllostomidae, de América, presenta la mayor diversidad ecológica, con especies adaptadas a todo tipo de alimentos. Es importante señalar que 77 especies de murciélagos están críticamente amenazadas o amenazadas, y otras 184 están catalogadas como vulnerables o casi amenazadas (Teeling *et al.*, 2018).

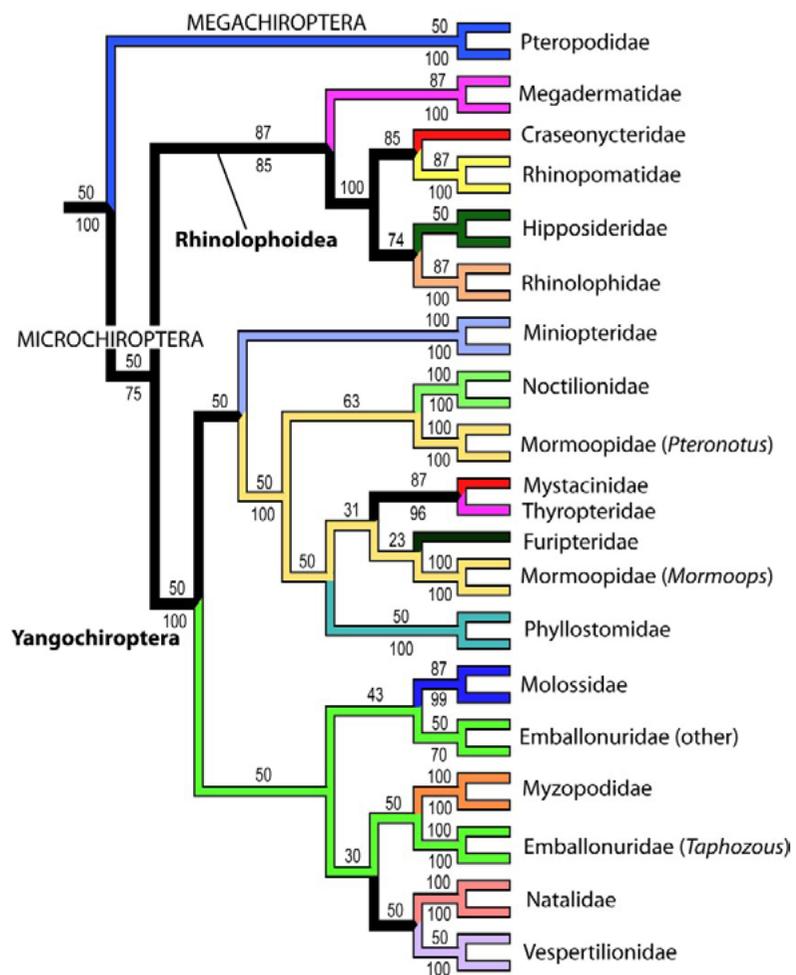


Figura 1. El orden Chiroptera comprende dos subórdenes: los Yimpterochiroptera (o Megachiroptera) y Yangochiroptera (o Microchiroptera) que incluyen 18 familias y más de 1300 especies distribuidas en todos los continentes (excepto la Antártida y el ártico) y todos los nichos ecológicos. Tomado de (Agnarsson *et al.*, 2011)

Los murciélagos presentan grandes variaciones en su tamaño: el más grande es el murciélago frugívoro de cabeza dorada o zorro volador filipino (*Acerodon jubatus*), con una envergadura de ~1,5 m y un peso de ~1 kg, mientras el más pequeño es el murciélago abejorro (*Craseonycteris thonglongyai*), que pesa ~2 g (**Figura 2**).

El estudio de los quirópteros es difícil debido a su biología y la adaptación de las diferentes especies a hábitats particulares, la falta de reactivos específicos de especie, la escasez de líneas celulares y la poca disponibilidad de colonias en cautiverio (**Brook et al., 2020; Banerjee et al., 2018**) (**Tabla 1**). Estas dificultades impiden las generalizaciones entre especies. La mayoría de las investigaciones se han realizado en animales silvestres en condiciones no controladas, o utilizando líneas celulares de ratones o humanos expuestas a moléculas inmunomoduladoras identificadas en virus de murciélagos (**Schountz et al., 2017**). Sin embargo, la iniciativa Bat1k que busca generar genomas de alta calidad a nivel cromosómico de todos los quirópteros vivientes ha permitido avanzar en el conocimiento comparativo de las características genómicas y moleculares de las especies de quirópteros, entender su biología y acelerar el descubrimiento de los factores del hospedero importantes en la coevolución murciélagos-virus (**Teeling et al., 2018; Wang et al., 2021; Kepler et al., 2010**). Además, **Yong et al. (2018)** lograron establecer quimeras de murciélago con



Figura 2. Las especies del orden Chiroptera presentan grandes variaciones en su tamaño. El murciélago más grande que existe *Acerodon jubatus*, o zorro volador filipino (izquierda), puede alcanzar 1.5 m de envergadura y 1 kg de peso (<https://enciclopediadeanimales.com/zorro-volador-filipino/>). El más pequeño es el *Craseonycteris thonglongyai*, o murciélago abejorro (derecha), que mide 1.5 cm y pesa 2 g (<http://www.blogalileo.com/wp-content/uploads/2007/12/pipiscalab2.jpg>)

Tabla 1. Dificultades y oportunidades para el estudio de las relaciones hospedero-patógenos en los quirópteros

Dificultades*	Oportunidades
Biología (vuelo, hibernación, letargo, comunidades panmíticas)	http://www.mgc.ac.cn/DBatVir/
Diferentes especies en hábitats diversos (dificultad para generalizaciones)	Bat1k (Teeling et al., 2018; Wang et al., 2021)
Falta de reactivos específicos de especie	Quimeras murciélago-ratón (Yong et al., 2018)
Escasez de líneas celulares	Generación de líneas de células madres pluripotenciales inducidas (iPSC) (Déjosez et al., 2023)
Pocas colonias en cautiverio	
Riesgo biológico asociado a su manipulación	

* (**Banerjee et al., 2018; Brook et al., 2020**)

ratón, en la cuales las células B de murciélagos presentaron respuestas de anticuerpos específicos de antígeno, en tanto que **Déjosez et al.** (2023) reportaron recientemente la generación de células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) de *Rhinolophus ferrumequinum* y de *Myotis myotis* que permitirán estudiar la biología de las células de los murciélagos, la presencia de genomas virales y su respuesta a la infección de diferentes virus (**Tabla 1**).

Los quirópteros se encuentran en todos los continentes, con excepción de la Antártida y el Ártico, en todos los niveles de altitud y en todos los nichos ecológicos. Se alimentan de insectos, pequeños mamíferos, peces, frutas, sangre, néctar y polen, dependiendo de la especie (**McCracken et al.**, 2012). Los murciélagos prestan importantes servicios ecosistémicos, pues polinizan los cultivos de algunas plantas, por ejemplo, las flores de agave empleadas en la destilación del tequila; dispersan semillas, y se alimentan de pestes de los cultivos (**Boyles et al.**, 2011; **Teeling et al.**, 2018).

Las principales adaptaciones de los murciélagos incluyen (**Calisher et al.**, 2006; **Mandl et al.**, 2015; **Wang et al.**, 2011; **Wang et al.**, 2017; **Wang et al.**, 2021; **Teeling et al.**, 2018) las siguientes: son los únicos mamíferos voladores; su metabolismo basal es muy alto con relación a su peso; son nocturnos, con ecolocalización laríngea y magnetorrecepción; las especies migratorias poseen magnetorreceptores; son longevos (pueden vivir hasta 40 años); viven en comunidades panmícticas muy numerosas y en estrecho contacto; pueden hibernar y tener períodos de torpor (letargo) diarios; son muy resistentes a infecciones y cáncer, y tienen genomas reducidos y un sistema inmunitario único.

El vuelo

Los murciélagos son los únicos mamíferos que vuelan por su propia fuerza; además, su vuelo es primordialmente nocturno, pero poseen un sistema único de ecolocalización laríngea o biosonar, que les permite orientarse en la oscuridad utilizando únicamente el sonido (**Wang et al.**, 2017). El vuelo conlleva grandes demandas metabólicas que han requerido adaptaciones fisiológicas importantes (**Shen et al.**, 2010; **Mandl et al.**, 2015). Durante el vuelo la frecuencia cardíaca puede aumentar a más de mil pulsaciones por minuto, en tanto que en reposo pueden tener periodos de bradicardia de 10 a 16 por minuto en ciclos de 5 a 7 minutos que permiten conservar hasta el 10 % de la energía (**O'Mara et al.**, 2017; **Irving et al.**, 2021). Además, durante el vuelo alcanzan temperaturas corporales típicas de la fiebre (**Mandl et al.**, 2015) a las que se han acostumbrado los patógenos que han coevolucionado con los murciélagos por millones de años. Este hallazgo es la base de la hipótesis del “vuelo como fiebre” (**O'Shea et al.**, 2014; **Schountz et al.**, 2017).

En cuanto al tema de nuestro interés, es decir, la relación hospedero - patógeno, la pregunta de **Wang et al.** (2011) de si la capacidad de volar, la longevidad y la inmunidad innata están relacionadas, es altamente pertinente. **O'Shea et al.** (2014) postularon la hipótesis que el vuelo es una fuerza selectiva intensa para la coexistencia con parásitos virales debido a que el ciclo diario aumenta el metabolismo y temperatura corporal, como ocurre en las respuestas febriles de los otros mamíferos.

La tolerancia a los virus puede estar relacionada con la demanda energética necesaria para el vuelo, lo que genera subproductos metabólicos como los lípidos oxidados y componentes liberados del estrés mitocondrial capaces de activar las vías de señalización dependientes de receptores de reconocimiento de patrón (*pathogen recognition receptors*, PRR), induciendo respuestas de estrés y de daño celular (**Mandl et al.**, 2015). Las altas demandas metabólicas durante el vuelo pueden llevar a la liberación de ROI (*reactive oxygen intermediates*), trifosfato de adenosina (ATP), ADN dañado y otras moléculas con capacidad de activar el inflammasoma. Sin embargo, los murciélagos producen menos ROI que otros mamíferos no voladores de igual tamaño, pero iguales niveles de la enzima superóxido dismutasa (**Brunet-Rossinni**, 2004; **Irving et al.**, 2021). Los genes nucleares y mitocondriales involucrados en la fosforilación oxidativa han tenido una selección positiva en los linajes de murciélagos (**Shen et al.**, 2010). Al comparar el genoma de dos especies de murciélagos, **Zhang et al.** (2013) encontraron que el vuelo evolucionó simultáneamente con cambios genéticos en su sistema inmunitario relacionados con la

necesidad de reparar los daños en el ADN causados durante el vuelo. Los genes de la inmunidad innata seleccionados positivamente incluyeron el c-REL, un miembro de la familia de factores de transcripción del factor nuclear κ B (NF- κ B), que participa en la respuesta al daño del ADN activando la ATM (*Ataxia-telangiectasia mutated*), subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PKC); c-REL también presentó cambios en aminoácidos que pudieron afectar a I κ B, inhibidor de la unión del NF- κ B.

Brook & Dobson (2015) revisaron los mecanismos mitocondriales evolutivos de los murciélagos que les permiten mitigar el estrés oxidativo que ocurre cuando hay una alta demanda metabólica, como en el vuelo. Estos mecanismos pueden haber generado efectos pleiotrópicos responsables de la mitigación de los tumores y el control de patógenos, con “especial” tolerancia a los patógenos intracelulares. Paradójicamente, estos mecanismos pueden llevar a una mayor sensibilidad frente a patógenos extracelulares y a reacciones inmunopatológicas, como ocurre en el síndrome de la nariz blanca (WNS), causado por el hongo *Pseudogymnoascus destructans*, que ha matado miles de murciélagos en Norteamérica y se presenta cuando estos están hibernando y su metabolismo basal y temperatura corporal bajan (**Meteyer et al.**, 2012).

Longevidad

Los quirópteros son considerados modelos de vejez saludable, pues muestran pocos signos de senescencia y una baja prevalencia de cáncer, lo que contrasta con sus altas tasas metabólicas y la producción de especies reactivas de oxígeno que inducirían la inflamación crónica y acelerarían el envejecimiento (**Munshi-South & Wilkinson**, 2010; **Teeling et al.**, 2018; **Wilkinson & South**, 2002). Los murciélagos exhiben una extraordinaria longevidad, llegando a vivir hasta diez veces el tiempo esperado para el tamaño pequeño de su cuerpo y su alto metabolismo basal. Sólo 19 especies de mamíferos viven más tiempo que los humanos en proporción con el tamaño de su cuerpo, y 18 de ellos son murciélagos (**Irving et al.**, 2021), siendo *Myotis brandtii* el que alcanza el mayor número de años (>41) (**Podlutzky et al.**, 2005). Los hábitos nocturnos y el vuelo les permiten evitar la mayoría de los depredadores, desarrollando una combinación inusual en los vertebrados: larga vida con pequeños cuerpos (**Teeling et al.**, 2018; **Healy et al.**, 2014).

Torpor o letargo

Como grupo, los murciélagos tienen una amplia variedad de adaptaciones relacionadas con el torpor o letargo que varían con la latitud y la filogenia, desde la hibernación profunda durante el invierno, hasta el letargo diario durante todo el año homeotérmico (**Geiser & Stawski**, 2011). El despertar de un periodo de hibernación conlleva un estrés que puede facilitar el derrame viral (**Bouma et al.**, 2010; **Lee et al.**, 2002).

Comunidades panmícticas

Una característica general de los quirópteros es que viven en grandes comunidades panmícticas, lo que en principio facilitaría la transmisión de los microorganismos patógenos de los que son reservorios. En Texas se han reportado colonias de *Tadarida brasiliensis mexicana* con densidades hasta de 4.000 murciélagos/m² y más de un millón de individuos por colonia (**McCracken & Gustin**, 2010; **Irving et al.**, 2021; **Hayman**, 2016).

Arquitectura del genoma

Los murciélagos tienen los genomas más pequeños de los mamíferos existentes, con un rango entre ~1,6 y 3,54 Gpb, siendo la mayoría de los genomas de ~2 Gpb (**Teeling et al.**, 2018) (<http://www.genomesize.com>). **Zhang et al.** (2013) realizaron el análisis comparativo de los genomas completos de dos especies de murciélagos relacionadas de forma distante, el frugívoro *Pteropus alecto* y el insectívoro *Myotis davidii*, y confirmaron el tamaño reducido de los genomas (~2 Gpb) comparados con otros mamíferos. Las aves, la otra clase de vertebrados voladores, también tienen genomas reducidos, por lo que se ha

sugerido que la adquisición del vuelo requiere una pérdida del genoma redundante y una remodelación de la estructura genómica que preserve la información genética esencial para ser un mamífero o un ave (Hughes & Hughes, 1995; Kapusta *et al.*, 2017).

Los quirópteros como reservorios de virus

Hay poca evidencia de que las infecciones virales causen enfermedad fatal en los murciélagos, exceptuando los Lyssavirus, de los cuales el virus de la rabia es el principal responsable (Bird & Mazet, 2018; Letko *et al.*, 2020). Desde 1911 se conoce que los murciélagos hematófagos *Desmodus rotundus* pueden estar infectados con el Lyssavirus de la rabia, e incluso presentar síntomas, pero en un porcentaje muy bajo tratándose de un virus que es letal en otras especies (Brook & Dobson, 2015; Banyard *et al.*, 2014). Blackwood *et al.* (2013) llevaron a cabo un estudio longitudinal entre 2007 y 2010 para analizar la seropositividad al virus rábico en 1.436 individuos de *D. rotundus* en 17 colonias de cuatro regiones del Perú y demostraron que la persistencia del virus depende de la migración de murciélagos infectados entre colonias vecinas y la frecuente inmunización con dosis subletales, de tal manera que la probabilidad de una infección letal fue solo del ~10 %. En Colombia, secuencias genéticas del virus rábico se han encontrado en *Molossus molossus* y *Eptesicus brasiliensis* (Páez *et al.*, 2003; Páez *et al.*, 2007), en *Artibeus lituratus* y *Artibeus planirostris* (Calderón *et al.*, 2019) y en un caso humano en el que la secuencia genética correspondió a virus de murciélagos vampiros (Caicedo *et al.*, 2015).

El papel de los murciélagos como reservorios de virus ha sido extensamente revisado por varios autores (Calisher *et al.*, 2006; Brook & Dobson, 2015; Hayman, 2016; Letko *et al.*, 2020), aunque su condición de reservorios especiales, comparados con los roedores y las aves, se ha cuestionado recientemente (Mollentze & Streicker, 2020). Se han descubierto virus con todo tipo de estructuras genómicas y estrategias replicativas en murciélagos en todos los continentes, exceptuando la Antártida. La familia más estudiada ha sido la *Rhabdoviridae*, principalmente los Lyssavirus, que incluyen el virus de la rabia. En el 2014 se construyó la base de datos DBatVir, que para ese año contenía más de 4.100 virus de 23 familias, asociados a 196 especies de murciélagos en 69 países (Chen *et al.*, 2014). Según Hayman (2016) en el 2016 las secuencias más frecuentes en el GenBank correspondían a miembros del género Lyssavirus con 2.484 de 11.258 (22 %), seguidas por los *Coronaviridae*, con 920 secuencias (8 %) detectadas en 11 familias de murciélagos. Otras familias con virus identificados en los murciélagos son la *Paramixoviridae* con 657 secuencias y la *Filoviridae* con 177 secuencias; esta última incluye los virus Ebola y Marburg, causantes de importantes epizootias y epidemias de gran letalidad en simios y humanos. Según Letko *et al.* (2020), con base en los datos de <http://www.mgc.ac.cn/DBatVir/>, la mayoría de estos virus son específicos de hospedero y tienen un potencial muy limitado de causar episodios zoonóticos. La plataforma Spillover, que contiene datos de 509.721 muestras de 74.635 animales permitió ubicar 887 virus salvajes e identificar los 12 con más potencial zoonótico, incluido el SARS-CoV-2 (Grange *et al.*, 2021); sin embargo, hay acuerdo en que el viroma de los murciélagos no se ha explorado completamente aún.

El análisis del transcriptoma de las IPSC generadas por Déjosez *et al.* (2023) encontró que los grupos de genes más prevalentes son los relacionados con la expresión de genes virales, la transcripción viral y los que se activan o se suprimen como consecuencia de una infección viral, siendo los coronavirus los más enriquecidos. Resulta interesante señalar que estos autores también demostraron la presencia de secuencias de retrovirus y de otros virus endógenos.

A pesar de que en las comunidades de murciélagos la circulación viral concomitante y las coinfecciones son la norma, los estudios sobre zoonosis emergentes generalmente se enfocan en una sola especie de patógeno. Utilizando PCR múltiple basada en microesferas para paramixovirus (*multiplexed paramyxovirus bead-based PCR*) en muestras de orina de los lobos voladores australianos, *Pteropus spp.*, Peel *et al.* (2019) encontraron que la excreción de múltiples virus es un evento común. Los investigadores detectaron hasta nueve paramixovirus excretados sincrónicamente. La excreción multiviral se presentó

en pulsos cortos y espacialmente restringidos, coincidiendo con los picos de excreción del virus Hendra. Los investigadores también detectaron interacciones entre los virus, como la facilitación y la inmunidad cruzada, lo que sugiere que múltiples virus pueden interactuar e influir en la liberación y el derrame de patógenos zoonóticos. Los pulsos multivirales son generalmente ignorados durante la vigilancia epidemiológica, aunque tienen potencialmente serias consecuencias en el derrame de patógenos nuevos para el humano y los animales domésticos. El estudio de estas interacciones en contextos como la pérdida de hábitats puede ayudar a predecir los pulsos de excreción viral en zoonosis potencialmente graves (Peel *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2023).

Sistema inmunitario de los quirópteros y la respuesta a los virus

La existencia de múltiples virus que causan infecciones asintomáticas en los murciélagos, incluidos algunos altamente patogénicos para otros hospederos, respalda la hipótesis de que estos tienen una respuesta inmunitaria atípica que les permite controlar la replicación viral y reducir las respuestas patogénicas a la infección (Baker *et al.*, 2013; Schountz & Wang, 2013; Banerjee *et al.*, 2020; Irving *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021). El conocimiento de las respuestas inmunitarias atípicas puede ser útil para diseñar estrategias terapéuticas e inducir, o exógenamente activar, vías antivirales en humanos y otros animales domésticos infectados con virus emergentes de gran impacto.

Varias hipótesis, que no son mutuamente excluyentes, explicarían por qué muchos hospederos reservorios de virus, capaces de causar enfermedad en el humano y en otros hospederos animales, no presentan la enfermedad clínica grave (Mandl *et al.*, 2015), entre ellas, las siguientes:

- El virus es citopático en los hospederos no-naturales, pero no en su reservorio.
- El tropismo viral es diferente entre los hospederos naturales y no naturales
- Las diferencias en las interacciones entre el genoma viral, o sus productos génicos, y los mecanismos de resistencia del hospedero alteran el desenlace de la infección en los hospederos naturales y no naturales.
- El virus confiere un beneficio al hospedero que no es concedido a los humanos u otras especies hospederas animales.
- Las interacciones en los hospederos enzoóticos con el virus y otros elementos del microbioma alteran la patogenia de la infección en una forma que no aplica a los humanos.
- La respuesta de los hospederos reservorios controla la replicación viral más eficientemente.
- Los hospederos reservorios toleran mejor la infección viral, aun con cargas virales altas.

Aunque los quirópteros comparten todos los elementos del sistema inmunitario con otros mamíferos para enfrentar las infecciones, se han reportado diferencias cuantitativas y cualitativas, particularmente en la inmunidad innata, que podrían estar asociadas con el curso asintomático de las infecciones virales en los murciélagos (Baker *et al.*, 2013; Schountz, 2014; Schountz *et al.*, 2017). La evidencia más sólida sugiere una tolerancia inmunitaria a la infección viral, más que un aumento en la potencia de la respuesta antiviral (Pavlovich *et al.*, 2018; Randolph & Barreiro, 2018).

En un análisis sistemático de genomas de buena calidad provenientes de 10 especies de murciélagos, contenidas en la base de datos Bat1k, Hiller *et al.* (2023) identificaron que las huellas de la selección de genes inmunitarios eran más prevalentes en murciélagos que en otros mamíferos. Entre estos genes están los relacionados con la entrada y la detección de los virus y los reguladores de las respuestas antivirales e inflamatorias.

Cariou *et al.* (2022) también hicieron un análisis evolutivo de alta definición utilizando la herramienta DGINN (*Detection of Genetic INNOvation*) en 334 proteínas que interactúan con el SARS-CoV-2, para identificar *loci* adaptativos en el virus y encontrar diferencias entre humanos, primates y murciélagos. Identificaron 38 proteínas en murciélagos y 81 en primates que marcan la selección positiva; entre estas hay 17 genes, incluido

el ACE2, que presentan marcas de selección positiva en ambos órdenes de mamíferos, lo que sugiere una interfase común virus-hospedero y epidemias anteriores por coronavirus que moldearon sus genomas. Sin embargo, 84 genes presentaron adaptaciones diferentes en murciélagos y primates, incluidos residuos que participan en la ubiquitinación y fosforilación de la RIPK1 inflamatoria, los cuales han evolucionado rápidamente en murciélagos pero no en primates, lo que apunta a una regulación diferente de la inflamación.

Brook *et al.* (2020) llevaron a cabo un ensayo de infectividad de líneas celulares de murciélagos que expresaban fenotipos inmunes inducidos o constitutivos, a partir del cual desarrollaron un modelo teórico de su ensayo *in vitro* ajustado a los datos empíricos. Los modelos con mejor ajuste recapitulaban los fenotipos inmunes esperados en líneas celulares representativas, lo que sustenta el planteamiento de que en las células de murciélagos las respuestas antivirales fuertes se correlacionan con los estimativos más altos de las tasas de propagación dentro de los hospederos. En general, una respuesta inmunitaria elevada limita la muerte celular inducida por el patógeno, pero puede facilitar el establecimiento de una infección de rápida propagación en los hospederos. Los virus de transmisión rápida que han evolucionado con el sistema inmunitario de los murciélagos, posiblemente tienen una virulencia aumentada después de que emergen en hospederos secundarios con un sistema inmunitario diferente.

Inmunidad innata

La inmunidad innata es responsable del reconocimiento temprano de moléculas que comparten estructuras en microorganismos relativamente cercanos; a estas moléculas se les conoce como PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) o MAMP (*microbial-associated molecular patterns*), y de moléculas originadas en el daño tisular o DAMP (*damage-associated molecular patterns*), que incluyen, entre otros, los ácidos nucleicos virales o del hospedero. Las PAMP o MAMP y las DAMP son reconocidos por los PRR, cuyos genes se heredan en línea germinal (**Yokoyama & Colonna, 2008**). La reacción entre los PAMP y los PRR conduce a la activación de complejas cascadas de eventos moleculares que pueden llevar a la eliminación de los microorganismos, pero también a reacciones inflamatorias con consecuencias inmunopatológicas de gravedad variable (**Takeuchi & Akira, 2009**). Existen PRR solubles como la proteína C reactiva, la lectina de unión a la manosa (MBL), o la fracción C3b del complemento, entre otros; también hay los que se localizan en la membrana celular, como algunos TLR (*toll-like receptors*), ScR (*scavenger receptors*), receptores de tipo lectina y receptores del complemento, en tanto que otros se localizan en el citoplasma donde pueden reconocer ADN o ARN virales, entre ellos se cuentan el TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, los RLH (*retinoic acid inducible gene-1-like receptors*) o RIG-1 (*retinoic acid inducible gene 1*), los NLR (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*) y los Aim2 (*interferon-inducible absent in melanoma 2*), y los receptores de tipo NOD (*nucleotide-binding oligomerization domains*) (**Wright, 1999; Wilmanski *et al.*, 2008; Schountz, 2014**).

Se han clonado los genes de los TLR de *P. alecto* (**Cowled *et al.*, 2011**) y *Rousettus leschenaultii* (**Iha *et al.*, 2010**), los cuales se han identificado también en el genoma de *Myotis lucifugus* y en el transcriptoma de *Artibeus jamaicensis* (**Schountz, 2014**). Tres genes RLH, el Ddx58 (RIG-I), el Ifih1 (MDA5), y el Dhx58 de *P. alecto* también se han clonado (**Cowled *et al.*, 2012**); asimismo, tres NLR (Ciita, Nod1, Nod2) se encuentran en las bases de datos genéticos de murciélagos (**Schountz, 2014**).

Tian *et al.* (2023) compararon el genoma de 12 especies de murciélagos, incluyendo seis de la familia Pteroidae, y demostraron que en ellos los genes relacionados con la respuesta inmunitaria tienen una tasa de evolución mayor que en los otros murciélagos. Los Pteroidae compartieron algunos de estos cambios genéticos, incluida la pérdida del *NLRP1*, la duplicación de *PGLYRP1* y *C5AR2* y el reemplazo de aminoácidos en *MyD88*. La introducción de transgenes de *MyD88* que contenían residuos específicos de Pteroidae en líneas celulares humanas y de murciélago, resultó en una disminución de las respuestas inflamatorias.

Interferón

Los interferones (IFN) conforman una familia de citocinas producidas por células del sistema inmunitario y otros tipos celulares con efectos pleiotrópicos en el funcionamiento celular. Los IFN se producen en respuesta a infecciones con diferentes tipos de microorganismos patógenos, especialmente los virus, a tumores y a autoantígenos. Se clasifican en IFN de tipo I (IFN α e IFN β), IFN de tipo II (IFN γ), e IFN de tipo III (IFN λ) y son producidos por células diferentes con efectos variables en las células blanco, pero son similares en cuanto a sus receptores y las vías de señalización que inducen (**Theofilopoulos *et al.*, 2005; Stetson & Medzhitov, 2006**).

Una característica importante del sistema inmunitario de los quirópteros es que los genes de IFN de tipo I están constitutivamente activados, al igual que muchos genes estimulados por IFN (*interferon-stimulated genes*, ISG), lo cual podría interferir con la replicación temprana de los virus. **Zhou *et al.* (2016)** secuenciaron los *loci* del IFN tipo I en *P. alecto* y encontraron que consiste en una familia de diez IFN, incluidos tres *loci* de IFN α , constitutivamente expresados en tejidos y células no estimuladas. Esta expresión no se vio afectada por la infección con los virus Hendra y Palau. La expresión constitutiva de IFN α resultó en la inducción de un subgrupo de ISG, incluidos el IRF7, el Mx1 y el OAS1, asociados con la actividad antiviral y la resistencia al daño del ADN.

Schountz *et al.* (2017) han propuesto que debido a la expresión constitutiva de IFN α y a la actividad persistente de ISG, las células de los murciélagos pueden inhibir la replicación viral en forma más eficiente que otros mamíferos. La evidencia sugiere que IFN I e IFN III inducen la expresión de genes antivirales que no son proinflamatorios, y que los virus de los cuales los murciélagos son reservorios han desarrollado formas de inhibir algunas proteínas de las vías del IFN.

Hiller *et al.* (2023) desarrollaron un método estadístico para ensamblar familias de genes a partir de genomas parciales que validaron infringiendo genes humanos de IFN α . Los investigadores lograron inferir 61 genes de IFN-I y un solo gen de IFN-II en *P. vampyrus* y *M. lucifugus*. Las inferencias se confirmaron por clonación directa, secuenciación y transcripción inducida de IFN α , IFN β , IFN δ e IFN κ en *P. vampyrus* (**Kepler *et al.*, 2010**). Específicamente se detectó que en el ISG15 hay la delección de la cisteína necesaria para la formación de homodímeros en murciélagos rinolofidos e hiposideridos. El ISG15 ha sido involucrado como uno de los genes responsables de la hiperinflamación que ocurre en la COVID-19.

Se conoce que la respuesta de IFN I dependiente de STING (*stimulator of interferon genes*), una proteína adaptadora citoplásmica esencial en **múltiples vías** sensoras de ADN, está disminuida en varias especies de murciélagos debido a una mutación puntual de un residuo de serina (S358) altamente conservado de STING (**Xie *et al.*, 2018**). La reversión de esta mutación restauró funcionalmente el STING, con activación de IFN e inhibición viral. Es muy probable que esta mutación se hubiera seleccionado evolutivamente como una respuesta a la sobreactivación de STING a causa del ADN dañado durante el vuelo.

Banerjee *et al.* (2020) demostraron que un residuo de serina en IRF3 (*interferon-response transcription factor 3*) se ha seleccionado positivamente en múltiples especies de murciélagos. El IRF3 es un regulador central de las respuestas innatas antivirales en mamíferos. El reemplazo del residuo de serina con el residuo humano de leucina en el IRF de murciélagos disminuyó la protección antiviral en células de murciélagos, en tanto que la adición de serina en el IRF3 humano aumentó la protección antiviral de las células.

Boys *et al.* (2020) reportaron que en *P. alecto* la proteína receptora RTP4 es un potente inhibidor del IFN inducible por los flavivirus, que incluyen los virus de Zika, Nilo occidental y hepatitis C. Por vía mecánica, RTP4 se asocia con la replicasa de los flavivirus, se une al ARN viral y suprime la amplificación del genoma. Una aproximación comparativa demostró que la RTP4 sufrió una selección positiva, de tal manera que los flavivirus pueden mutar para escapar a la restricción impuesta por ella y que diferentes ortólogos de RTP4 de mamíferos exhiben patrones específicos contra los flavivirus.

La persistente activación del IFN en las células de los murciélagos permite asumir que los virus que se hospedan en los quirópteros evolucionaron para contrarrestar estas respuestas en los animales reservorios (Randolph & Barreiro, 2018). El STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*), un componente esencial en la vía de activación de los IFN, es el blanco de las proteínas virales VP24 del Ebola, VP40 del Marburg, V y W del Nipah, y del producto de la ORF6 del SARS-CoV (Christie *et al.*, 2021). El STAT1 está altamente conservado en el *P. alecto* (reservorio del virus Hendra) y en *Rousettus aegyptiacus* (reservorio del virus Marburg), que son 96 y 97 % idénticos, respectivamente, al STAT1 humano. En otros mamíferos los IFN están en un nivel basal de activación, sin embargo, cuando se presenta una infección por un virus asociado a los murciélagos, estas proteínas virales inmunosupresoras (que evolucionaron en los murciélagos) se expresan en abundancia y pueden impedir que se establezca una respuesta efectiva de IFN, permitiendo una replicación y una excreción viral elevadas, que, al diseminarse, pueden causar daño directo a otras células o inducir respuestas inmunopatológicas en las que participan macrófagos, neutrófilos, células NK y linfocitos T CD8 citotóxicos.

Inflamasoma

Los inflamasomas son complejos de proteínas presentes en el citoplasma que se forman por estímulos internos y externos (Lamkanfi & Dixit, 2014; Deets & Vance, 2021); en el caso de los murciélagos y sus virus, estos estímulos, principalmente intracelulares, serían sensados por los PRR presentes en el citoplasma (TLR, NLR y NLRP) (Irving *et al.*, 2021; Christie *et al.*, 2021). Estos complejos pueden activar la proteasa caspasa 1 (CAS-1), la cual produce el clivaje de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 para lograr su maduración y secreción.

Hay evidencia sólida de que en los murciélagos ocurre la disminución de la actividad del inflamasoma relacionada con la respuesta a las infecciones virales, la cual se debe a cambios en algunas de las principales moléculas que participan en el inflamasoma. El NLRP3 (*NLR family pyrin domain-containing*) sirve como sensor de un amplio número de virus emergentes y ha sido asociado con la inflamación inducida por infecciones virales sin afectar la carga viral, y a la inflamación asociada con la edad. Ahn *et al.* (2019) estudiaron el inflamasoma NLRP3 y demostraron una disminución en su activación, baja inducción del ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) y secreción de IL-1b en células mononucleares circulantes, monocitos, macrófagos y células dendríticas derivadas de médula ósea de *P. alecto* (suborden Yinpterochiroptera) y *M. davidii* (suborden Yangochiroptera), comparadas con las mismas células de humanos y ratones estimuladas con lipopolisacárido (LPS) \pm ATP/nigeridina o infección con virus de la influenza A (–ssRNA), el virus Melaka (PRV3M, dsRNA) y el MERS-CoV (+ssRNA). Cabe anotar que esta reducción no impactó la carga viral. Además, atribuyeron la reducción en la inflamación a una disminución en la iniciación de la transcripción de NLRP3 debida a una mutación en el exón 7 que produce un dominio alterado de LRR (*leucine-rich repeat*) en NLRP3. El hecho de que esta mutación se encuentre en dos especies de murciélagos de diferentes subórdenes subraya su importancia evolutiva y su efecto en la disminución de la respuesta del inflamasoma NLRP3.

Además del NLRP3, se ha reportado en murciélagos la pérdida completa de la familia de genes PYHIN (*pyrin and HIN domain-containing protein 1*) a nivel genómico (Ahn *et al.*, 2016). La familia PYHIN (también conocida como *AIM2-like receptors*) incluye el AIM2 y el IFI16, los únicos sensores de ADN intracelular que activan el inflamasoma (Schattgen & Fitzgerald, 2011). NLRP3 y AIM2 convergen corriente abajo en Cas-1, responsable del clivaje de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18, desencadenando la piroptosis por medio del gardermin D (GSDMD) (Lamkanfi & Dixit, 2014; Irving *et al.*, 2021).

Goh *et al.* (2020) estudiaron el inflamasoma en *P. alecto* y *M. davidii*, los cuales presentan una pérdida genómica completa del AIM2, cuya restauración en células de murciélago llevó a la formación del ASC completo, pero, extrañamente, resultó en una

pérdida de caspasa-1 y la subsecuente activación de IL-1 β . Los investigadores detectaron dos residuos que han tenido selección positiva en Cas-1 de *P. alecto*, responsables de la pérdida de su función enzimática, y que son cruciales en la activación en humanos.

Irving et al. (2021) han revisado otros mecanismos utilizados por los quirópteros para controlar las infecciones virales. La autofagia, un reconocido mecanismo de regulación de la respuesta inmune (**Kuballa et al.**, 2012), participa en la eliminación de los Lyssavirus de células de murciélago (**Laing et al.**, 2019). Los murciélagos expresan altos niveles de proteínas de choque térmico (HSP) que les permiten a sus células sobrevivir a altas temperaturas y al estrés oxidativo generado durante el vuelo. Como ya se mencionó, los murciélagos producen pocos ROI, pero conservan intacta la actividad de la superóxido dismutasa, que es un potente antioxidante (**Brunet-Rossini**, 2004). Junto con la activación del inflammasoma y el clivaje de IL-1 β , estos hallazgos muestran una respuesta inmunitaria finamente controlada que facilita la tolerancia a las infecciones virales, minimiza la inflamación excesiva, la extenuación inmunitaria y la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias que afecta a los pacientes humanos (**Christie et al.**, 2021).

Entre las principales células del sistema inmunitario innato están las células dendríticas (DC) y los macrófagos, fundamentales en la presentación antigénica frente a los linfocitos T y en muchas respuestas de la inmunidad adaptativa. **Zhou et al.** (2016) lograron generar células de ambos linajes a partir de células de médula ósea de *P. alecto*. **Joanna et al.** (2017) estudiaron la respuesta de macrófagos de *Myotis myotis* y de *Mus musculus* (ratón casero) al lipopolisacárido (LPS) y al ácido poliinosínico-poliicitídico (Poly(I:C)), ambos ligandos de TLR. En las dos especies de murciélagos, los macrófagos respondieron con altos niveles de ARNm de interferón β (IFN- β), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 β (IL-1 β). Sin embargo, los macrófagos de murciélagos, no así los de ratón, exhibieron niveles altos y sostenidos de IL-10, una citocina antiinflamatoria, con lo que se equilibró la respuesta proinflamatoria de las tres primeras citocinas.

Aunque la mayoría de los genes del sistema inmunitario en los murciélagos son ortólogos conservados como sus correspondientes en humanos, existen diferencias importantes en los genes del receptor de las células NK, que pueden disminuir la cascada inflamatoria inducida por la detección de patógenos (**López-Botet et al.**, 1996; **Leavy**, 2012). **Randolph et al.** (2018) encontraron en el genoma de *R. aegyptiacus* una expansión y diversificación de la familia KLRC/KLRD de receptores de las células NK y de los genes MHC (*major histocompatibility complex*) de clase I.

Inmunidad adaptativa

A diferencia de la respuesta innata, la adaptativa se expresa clonalmente con receptores cuyos genes de la línea germinal han sufrido rearrreglos genéticos, independientemente de la exposición a los antígenos, generando un amplio repertorio de moléculas capaces de el reconocimiento específico de todo el universo antigénico (**Alt et al.**, 1992). Los receptores para el reconocimiento antigénico se expresan en la membrana de los linfocitos T (*T cell receptor*, TCR) y de los linfocitos B (*B cell receptor*, BCR). Los linfocitos B pueden diferenciarse en células plasmáticas productoras de grandes cantidades de inmunoglobulinas (anticuerpos). Durante esta diferenciación ocurren cambios en los isotipos, que pasan de la IgM de la respuesta primaria a la IgG o IgA en las respuestas secundarias, e hipermutaciones somáticas (*somatic hypermutation*, SHM) que llevan a la maduración de la afinidad, dependientes de la ayuda de los linfocitos T CD4⁺ (**Baumgartner & Malherbe**, 2011).

El reconocimiento de los péptidos antigénicos por parte de las células T requiere su procesamiento y presentación por parte de las células presentadoras de antígeno (APC), siendo las células dendríticas (DC) las principales, en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (**Rossi & Young**, 2005). La región de los genes MHC, particularmente los MHC-I, así como las moléculas que participan en el procesamiento y presentación de los péptidos antigénicos, están conservados en los murciélagos (**Wynne et al.**, 2016; **Ng et al.**, 2016); pero el MHC-I de *P. alecto* y *P. vampirus* tienen un surco de

unión al péptido más amplio (Qu *et al.*, 2019) que resultaría en un mayor potencial para la presentación antigénica y la expansión del repertorio antigénico, o peptidoma, reconocible por las células T CD8+ (Lu *et al.*, 2019; Christie *et al.*, 2021).

Las células del sistema inmunitario de los murciélagos corresponden a las de otros mamíferos. En *P. alecto*, Martínez Gómez *et al.* (2016) estudiaron fenotípica y funcionalmente las poblaciones de linfocitos T, B y NK circulantes en bazo, nódulos linfáticos y médula ósea. Las células T CD4+ predominaron en sangre, nódulos linfáticos y médula ósea, en tanto que las T CD8+ fueron más frecuentes en el bazo. En la médula ósea se encontró un alto porcentaje de células T, en contraste con los hallazgos en humanos y ratones. Con respecto a las células B, encontraron que el mayor porcentaje expresaba IgG, lo cual sugiere que son células que han estado expuestas a antígenos y han hecho el cambio de isotipo. Otro hallazgo interesante fue la alta frecuencia de células esplénicas expresando ARNm de IL-17, IL-22 y TGF-β, lo que sugiere la activación de respuestas de tipo TH17 o células Treg. La mayor frecuencia de células T en bazo y sangre de *P. alecto* y *Eunictoris spelaea* también fue reportada por Periasamy *et al.* (2019).

En cuanto a los anticuerpos, los isotipos IgG, IgA, e IgM se han purificado a partir del suero de *A. lituratus* (McMurray *et al.*, 1982). Presumiblemente en los murciélagos, como en los demás mamíferos, la generación de títulos altos de IgG requiere el cambio de isotipo y la maduración de la afinidad dependiente de células T foliculares ayudadoras. La detección de anticuerpos IgG contra los virus Hendra, SARS-CoV y Ebola en murciélagos (Baker *et al.*, 2013) indica que ocurren respuestas adaptativas específicas de linfocitos T y B a pesar de la infección viral persistente (Schountz *et al.*, 2017).

Con respecto al repertorio de los genes de las inmunoglobulinas, se ha estimado que *M. lucifugus* tiene 236 segmentos V, 24 de D y, por lo menos, 13 de J, para un potencial de más de 70.000 especificidades en el repertorio de células B vírgenes, mayor que el que existe en los humanos (Tabla 2), y, al parecer, menos dependiente de la maduración de la afinidad, lo que sugiere que el aumento en el repertorio derivado de la diversidad de combinaciones reduce, pero no elimina, la necesidad evolutiva de las hipermutaciones somáticas (SHM), pues inclusive expresan los genes de AID (*activation-induced cytidine deaminase*) (Bratsch, *et al.*, 2011). En esta dirección, Schountz *et al.* (2017) se preguntaron si en los quirópteros ocurrían menos cambios de isotipos, o si sólo se trataba de la reducción de las SHM; si los murciélagos también generaban diversidad por medio de exonucleasas y TdT, y si la reducción en las SHM llevaba a una disminución en las respuestas de memoria de las células B que pudiera asociarse al recrudescimiento de los virus durante los episodios de derrame.

Debido a que los murciélagos tienen un mayor repertorio de especificidades de inmunoglobulinas, que favorece la selección clonal de células B con BCR de mayor afinidad por los antígenos, es posible que en presencia de bajas cargas virales, dada la persistente actividad del IFN, haya una menor presión evolutiva sobre la SHM para controlar las infecciones virales, pues los clones de células B que reconocen los antígenos pueden expandirse clonalmente sin necesidad de que haya maduración de la afinidad para generar altos títulos de anticuerpos (Randolph & Barreiro, 2018).

Tabla 2. Número de genes de inmunoglobulinas en el murciélago pequeño café (*Myotis lucifugus*), en el hombre (*Homo sapiens*) y en el ratón (*Mus musculus*) (modificada de Schountz *et al.*, 2017)

Especie	V _H (F ^a)	D _H	J _H	V _λ (F ^a)	J _λ	C _λ	V _K (F ^a)	J _K	C _K
<i>Myotis lucifugus</i>	>250(5)	24	13	?	?	-	-	-	-
<i>Homo sapiens</i>	87(7)	30	9	70(7)	7	7	66(7)	5	1
<i>Mus musculus</i>	100(14)	11	4	3(3)	4	4	140(4)	4	1

^a: número de familias en las regiones variables (v)

Burke *et al.* (2023) retaron por vía nasal a *A. jamaicensis* con SARS-CoV-2 para determinar su sensibilidad a la infección. La infección se confinó al intestino durante unos pocos días, con una prominente expresión del antígeno N (nucleocápside) en las células epiteliales y las mononucleares de las placas de Peyer, pero sin evidencia de infección en otros tejidos, ni signos clínicos de enfermedad y seroconversión. Puesto que la baja expresión de ACE2 en los pulmones de los murciélagos explicaría la ausencia de infección pulmonar, fueron inoculados vía intranasal con adenovirus defectuoso en su replicación, que codificaba ACE2 humana, y cinco días después fueron retados con SARS-CoV2. El antígeno N fue prominente hasta los 14 días y se presentó pérdida de la celularidad pulmonar, pero los murciélagos no perdieron peso ni tuvieron signos visibles de la enfermedad. Desde el día 7 presentaron títulos bajos o moderados de IgG anti-S. Las células T CD4 ayudadoras se activaron *ex vivo* cuando fueron retadas con una librería de péptidos de la nucleocápside, y exhibieron altos niveles de ARNm de las citocinas reguladoras IL-10 y TGF β , lo que sugiere que la respuesta de células de tipo T reguladoras podría explicar la falta de una inflamación pulmonar importante.

Conclusiones

El riesgo de futuras infecciones zoonóticas con potencial pandémico es alto. Los murciélagos son uno de los principales reservorios de virus potencialmente patógenos para otros hospederos, incluyendo los humanos. Sin embargo, los murciélagos no presentan enfermedad por estos virus debido a un proceso de tolerancia inmunitaria a la infección, en el cual se logra el equilibrio entre la respuesta antiviral, dependiente en gran medida del IFN-I, y la atenuación de la respuesta inflamatoria, la cual debería ocurrir en respuesta a la infección, posiblemente debido a la atenuación de la actividad del inflammasoma (**Figura 3**). Cuando estos reservorios silvestres son sometidos a estrés por alteración de sus hábitats o reducción de sus fuentes de alimentos por actividades antrópicas, y se presentan, además, algunos eventos relacionados con sus ciclos de vida (salir de la hibernación), la tolerancia puede cesar y ocurrir el derrame de virus capaces de infectar otras especies y desencadenar

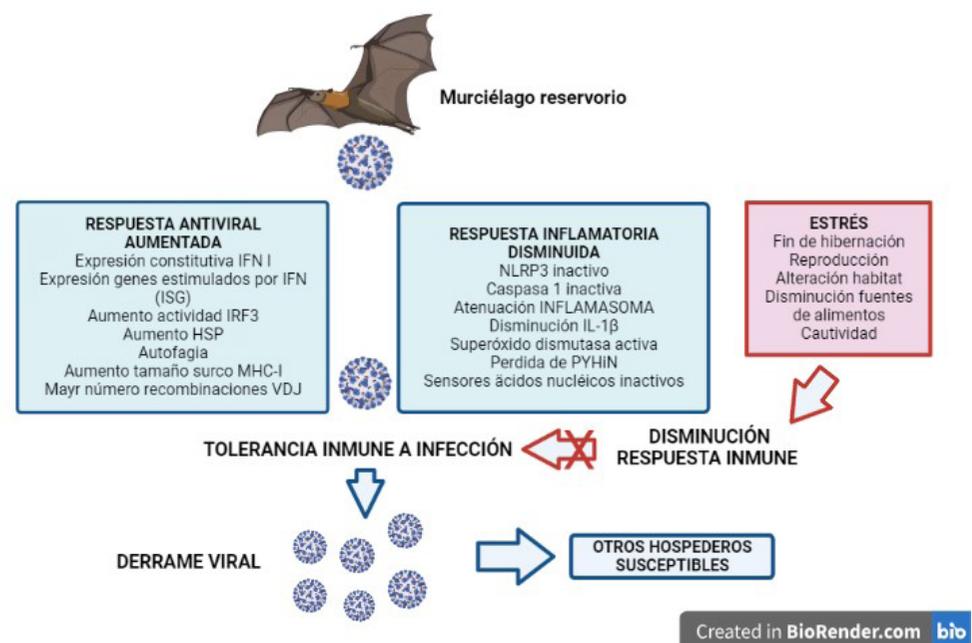


Figura 3. Interrupción de la tolerancia inmune a las infecciones virales por eventos que generan estrés y alteran el balance entre la respuesta inmune antiviral aumentada y la respuesta inflamatoria disminuida. Modificado de (**Subudhi *et al.*, 2019**)

una epizootia. Para enfrentar estos retos es necesario continuar y profundizar la investigación sobre la biología y la relación murciélago-virus, la ecología, la epidemiología y la vigilancia de nuevas situaciones que comprometan otras especies silvestres o domésticas, y al humano. Esta mirada holística, denominada “*One Health*” (Bird & Mazet, 2018; Keusch *et al.*, 2022), implica que la salud ambiental, animal y humana no son problemas aislados, sino que hacen parte de un solo sistema de salud con múltiples interacciones.

Una nota final, Hayman (2016) hace notar en su revisión sobre los murciélagos como reservorios de virus, los pocos estudios en murciélagos de Suramérica (Blackwood *et al.*, 2013; Carrington *et al.*, 2008), a pesar de la gran variedad de especies en condiciones ecológicas muy diferentes. Programas como el Bat1K (Wang *et al.*, 2021) ofrecen una gran oportunidad para estudiar el genoma y la biología de las especies de murciélagos del continente, su asociación con virus potencialmente causantes de epizootias y las relaciones hospedero-patógeno que ocurren como consecuencia de su coevolución en las diferentes condiciones ecológicas del trópico americano.

Agradecimientos

A Mauricio Rojas y Sally Station por su ayuda en la preparación del manuscrito.

Contribución de los autores

LFG propuso el tema y la estructura del manuscrito. Ambos autores contribuyeron a la búsqueda bibliográfica, redacción y revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores no declaramos ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Agnarsson, I., Zambrana-Torrel, C. M., Flores-Saldana, N. P., May-Collado, L. J. (2011). A time-calibrated species-level phylogeny of bats (Chiroptera, Mammalia). *PLoS Curr*, 3, Rrn1212. <https://doi.org/10.1371/currents.RRN1212>
- Ahn, M., Anderson, D. E., Zhang, Q., Tan, C. W., Lim, B. L., Luko, K., Wen, M., Chia, W. N., Mani, S., Wang, L. C., Ng, J. H. J., Sobota, R. M., Dutertre, C.-A., Ginhoux, F., Shi, Z.-L., Irving, A. T., Wang, L.-F. (2019). Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nature Microbiology*, 4(5), 789-799. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0371-3>
- Ahn, M., Cui, J., Irving, A., Wang, L. (2016). Unique Loss of the PYHIN Gene Family in Bats Amongst Mammals: Implications for Inflammasome Sensing. *Scientific Reports*, 6, 21722. <https://doi.org/10.1038/srep21722>
- Alt, F. W., Oltz, E. M., Young, F., Gorman, J., Taccioli, G., Chen, J. (1992). VDJ recombination. *Immunology Today*, 13(8), 306-314.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Ayres, J. S., Schneider, D. S. (2012). Tolerance of Infections. *Annual Review of Immunology*, 30 (1), 271-294. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075030>
- Baker, M. L., Schountz, T., Wang, L.-F. (2013). Antiviral Immune Responses of Bats: A Review. *Zoonoses and Public Health*, 60(1), 104-116. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01528.x>
- Banerjee, A., Baker, M. L., Kulcsar, K., Misra, V., Plowright, R., Mossman, K. (2020). Novel Insights Into Immune Systems of Bats. *Front Immunol*, 11, 26. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00026>
- Banerjee, A., Misra, V., Schountz, T., Baker, M. L. (2018). Tools to study pathogen-host interactions in bats. *Virus Research*, 248, 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.02.013>
- Banerjee, A., Zhang, X., Yip, A., Schulz, K. S., Irving, A. T., Bowdish, D., . . . Mossman, K. (2020). Positive Selection of a Serine Residue in Bat IRF3 Confers Enhanced Antiviral Protection. *iScience*, 23(3), 100958. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100958>
- Banyard, A. C., Evans, J. S., Luo, T. R., Fooks, A. R. (2014). Lyssaviruses and bats: emergence and zoonotic threat. *Viruses*, 6(8), 2974-2990.

- Baumgartner, C. K., Malherbe, L. P.** (2011). Antigen-driven T-cell repertoire selection during adaptive immune responses. *Immunology & Cell Biology*, 89(1), 54-59. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.117>
- Bird, B. H., Mazet, J. A. K.** (2018). Detection of Emerging Zoonotic Pathogens: An Integrated One Health Approach. *Annual Review of Animal Biosciences*, 6(1), 121-139. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014628>
- Blackwood, J. C., Streicker, D. G., Altizer, S., Rohani, P.** (2013). Resolving the roles of immunity, pathogenesis, and immigration for rabies persistence in vampire bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(51), 20837-20842. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308817110>
- Bouma, H. R., Carey, H. V., Kroese, F. G. M.** (2010). Hibernation: the immune system at rest? *Journal of Leukocyte Biology*, 88(4), 619-624. <https://doi.org/10.1189/jlb.0310174>
- Boyles, J. G., Cryan, P. M., McCracken, G. F., Kunz, T. H.** (2011). Economic Importance of Bats in Agriculture. *Science*, 332(6025), 41-42. <https://doi.org/10.1126/science.1201366>
- Boys, I. N., Xu, E., Mar, K. B., De La Cruz-Rivera, P., Eitson, J. L., Moon, B., Schoggins, J. W.** (2020). RTP4 Is a Potent IFN-Inducible Anti-flavivirus Effector Engaged in a Host-Virus Arms Race in Bats and Other Mammals. *Cell Host & Microbe*, 28(5), 712-723. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.09.014>
- Bratsch, S., Wertz, N., Chaloner, K., Kunz, T. H., Butler, J. E.** (2011). The little brown bat, *M. lucifugus*, displays a highly diverse VH, DH and JH repertoire but little evidence of somatic hypermutation. *Developmental & Comparative Immunology*, 35(4), 421-430.
- Brook, C. E., Boots, M., Chandran, K., Dobson, A. P., Drosten, C., Graham, A. L., Grenfell B. T., Müller M. A., Ng M., Lin-Fa Wang L.-Fa., van Leeuwen, A.** (2020). Accelerated viral dynamics in bat cell lines, with implications for zoonotic emergence. *eLife*, 9, e48401. <https://doi.org/10.7554/eLife.48401>
- Brook, C. E., Dobson, A. P.** (2015). Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends in Microbiology*, 23(3), 172-180. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X14002480>
- Brunet-Rossinni, A. K.** (2004). Reduced free-radical production and extreme longevity in the little brown bat (*Myotis lucifugus*) versus two non-flying mammals. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125(1), 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2003.09.003>
- Burke, B., Rocha, S. M., Zhan, S., Eckley, M., Reasoner, C., Addetia, A., Lewis, J., Fagre, A., Charley, P., Richt, J. A., Weiss, S. R., Tjalkens, R. B. Veesler, D., Aboullail, T., Schountz, T.** (2023). Regulatory T Cell-like Response to SARS-CoV-2 in Jamaican Fruit Bats (*Artibeus jamaicensis*) Transduced with Human ACE2. *bioRxiv*, 2023.2002.2013.528205. <https://doi.org/10.1101/2023.02.13.528205>
- Caicedo, Y., Paez, A., Kuzmin, I., Niezgodna, M., Orciari, L. A., Yager, P. A., Recuenco, S., Franka, R., Velasco-Villa, A., Willoughby, R. E., Jr.** (2015). Virology, Immunology and Pathology of Human Rabies During Treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(5). https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/05000/Virology,_Immunology_and_Pathology_of_Human_Rabies.18.aspx
- Calderón, A., Guzmán, C., Mattar, S., Rodríguez, V., Acosta, A., Martínez, C.** (2019). Frugivorous bats in the Colombian Caribbean region are reservoirs of the rabies virus. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0308-y>
- Calisher, C. H., Childs, J. E., Field, H. E., Holmes, K. V., Schountz, T.** (2006). Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 19 (3), 531-545. <https://doi.org/10.1128/CMR.00017-06>
- Cariou, M., Picard, L., Guéguen, L., Jacquet, S., Cimarelli, A., Fregoso, O. I., Molaro, A., Navratil, V., Etienne, L.** (2022). Distinct evolutionary trajectories of SARS-CoV-2-interacting proteins in bats and primates identify important host determinants of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(35), e2206610119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2206610119>
- Carrington, C. V., Foster, J. E., Zhu, H. C., Zhang, J. X., Smith, G. J., Thompson, N., Auguste A. J., Ramkissoon, V., Abiodun A. Adesiyun, A. A., Guan, Y.** (2008). Detection and phylogenetic analysis of group 1 coronaviruses in South American bats. *Emerg Infect Dis*, 14(12), 1890-1893. <https://doi.org/10.3201/eid1412.080642>
- Chen, L., Liu, B., Yang, J., Jin, Q.** (2014). DBatVir: the database of bat-associated viruses. *Database*, 2014, bau021. <https://doi.org/10.1093/database/bau021>

- Chornelia, A., Lu, J., Hughes, A. C.** (2022). How to Accurately Delineate Morphologically Conserved Taxa and Diagnose Their Phenotypic Disparities: Species Delimitation in Cryptic Rhinolophidae (Chiroptera). *Frontiers in Ecology and Evolution*, 10. <https://doi.org/10.3389/fevo.2022.854509>
- Christie, M. J., Irving, A. T., Forster, S. C., Marsland, B. J., Hansbro, P. M., Hertzog, P. J., Nold-Petry, C. A., Nold, M. F.** (2021). Of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Science Immunology*, 6(63), eabd0205. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0205>
- Cowled, C., Baker, M., Tachedjian, M., Zhou, P., Bulach, D., Wang, L.-F.** (2011). Molecular characterisation of Toll-like receptors in the black flying fox *Pteropus alecto*. *Developmental & Comparative Immunology*, 35(1), 7-18. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.07.006>
- Cowled, C., Baker, M. L., Zhou, P., Tachedjian, M., Wang, L.-F.** (2012). Molecular characterisation of RIG-I-like helicases in the black flying fox, *Pteropus alecto*. *Developmental & Comparative Immunology*, 36(4), 657-664. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.11.008>
- Deets, K. A., Vance, R. E.** (2021). Inflammasomes and adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 22(4), 412-422.
- Déjosez, M., Marin, A., Hughes, G. M., Morales, A. E., Godoy-Parejo, C., Gray, J. L., Qin, Y., Singh, A. A., Xu, H., Juste, J., Ibáñez, C., White, K. M., Rosales, R., Francoeur, N. J., Sebra, R. P., Alcock, D., Volkert, T. L., Puechmaille, S. J., Pastusiak, A., . . . Zwaka, T. P.** (2023). Bat pluripotent stem cells reveal unusual entanglement between host and viruses. *Cell*, 186(5), 957-974.e928. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.011>
- Eby, P., Peel, A. J., Hoegh, A., Madden, W., Giles, J. R., Hudson, P. J., Plowright, R. K.** (2023). Pathogen spillover driven by rapid changes in bat ecology. *Nature*, 613(7943), 340-344. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05506-2>
- Geiser, F. & Stawski, C.** (2011). Hibernation and Torpor in Tropical and Subtropical Bats in Relation to Energetics, Extinctions, and the Evolution of Endothermy. *Integrative and Comparative Biology*, 51(3), 337-348. <https://doi.org/10.1093/icb/icr042>
- Goh, G., Ahn, M., Zhu, F., Lee, L. B., Luo, D., Irving, A. T., Wang, L.-F.** (2020). Complementary regulation of caspase-1 and IL-1 β reveals additional mechanisms of dampened inflammation in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46), 28939-28949. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003352117>
- Grange, Z. L., Goldstein, T., Johnson, C. K., Anthony, S., Gilardi, K., Daszak, P., Olival, K. J., O'Rourke, T., Murray, S., Olson, S. H., Togami, E., Vidal, G., Mazet, J. A. K.** (2021). Ranking the risk of animal-to-human spillover for newly discovered viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(15), e2002324118. <http://www.pnas.org/content/118/15/e2002324118.abstract>
- Hayman, D. T. S.** (2016). Bats as Viral Reservoirs. *Annual Review of Virology*, 3(1), 77-99. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042203>
- Healy, K., Guillerme, T., Finlay, S., Kane, A., Kelly, S., McClean, D., Kelly, D., Donohue, I., Jackson, A., Cooper, N.** (2014). Ecology and mode-of-life explain lifespan variation in birds and mammals. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 281, 20140298. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0298>
- Hiller, M., Morales, A., Ahmed, A., Hilgers, L., Kirilenko, B., Kontopoulos, D., Dong, Y., Li, X., Irving, A., Brown, T., Pippel, M., Winkler, S., Baid, K., Gonzalez, V., Banerjee, A., Huang, Z., Hughes, G., Teeling, E., Myers, E., . . . Lim, B.** (2023). Reference-quality bat genomes illuminate adaptations to viral tolerance and disease resistance. In: Research Square. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2557682/v1>
- Hughes, A. L., Hughes, M. K.** (1995). Small genomes for better flyers. *Nature*, 377(6548), 391-391. <https://doi.org/10.1038/377391a0>
- Iha, K., Omatsu, T., Watanabe, S., Ueda, N., Taniguchi, S., Fujii, H., . . . Yoshikawa, Y.** (2010). Molecular Cloning and Expression Analysis of Bat Toll-Like Receptors 3, 7 and 9. *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(2), 217-220. <https://doi.org/10.1292/jvms.09-0050>
- Irving, A. T., Ahn, M., Goh, G., Anderson, D. E., & Wang, L. F.** (2021). Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature*, 589(7842), 363-370. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03128-0>
- Joanna, K., Graham, M. H., Eva, M. P.-M., Susan, R. Q., S+@bastien, J. P., Luke, A. J. O., Emma, C. T.** (2017). A Potent Anti-Inflammatory Response in Bat Macrophages May Be Linked to Extended Longevity and Viral Tolerance. *Acta Chiropterologica*, 19(2), 219-228. Retrieved from <https://doi.org/10.3161/15081109ACC2017.19.2.001>

- Munshi-South, J., Wilkinson, G. S.** (2010). Bats and birds: Exceptional longevity despite high metabolic rates. *Ageing Research Reviews*, 9(1), 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.07.006>
- Ng, J. H. J., Tachedjian, M., Deakin, J., Wynne, J. W., Cui, J., Haring, V., Broz, I., Chen, H., Belov, K., Wang, L.-F., Baker, M. L.** (2016). Evolution and comparative analysis of the bat MHC-I region. *Scientific Reports*, 6(1), 21256. <https://doi.org/10.1038/srep21256>
- O'Mara, M. T., Wikelski, M., Voigt, C. C., Ter Maat, A., Pollock, H. S., Burness, G., Desantis, L. M., Dechmann, D. K. N.** (2017). Cyclic bouts of extreme bradycardia counteract the high metabolism of frugivorous bats. *eLife*, 6, e26686. <https://doi.org/10.7554/eLife.26686>
- O'Shea, T., Cryan, P., Cunningham, A., Fooks, A., Hayman, D. T. S., Luis, A., Peel, A., Plowright, R., Wood, J. L. N.** (2014). Bat Flight and Zoonotic Viruses. *Emerging Infectious Disease Journal*, 20(5), 741. <https://doi.org/10.3201/eid2005.130539>
- Páez, A., Núñez, C., García, C., Boshell, J.** (2003). Molecular epidemiology of rabies epizootics in Colombia: evidence for human and dog rabies associated with bats. *Journal of General Virology*, 84(4), 795-802. <https://doi.org/10.1099/vir.0.18899-0>
- Páez, A., Velasco-Villa, A., Rey, G., Rupprecht, C. E.** (2007). Molecular epidemiology of rabies in Colombia 1994-2005 based on partial nucleoprotein gene sequences. *Virus Research*, 130(1), 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.06.008>
- Park, M., Thwaites, R. S., Openshaw, P. J. M.** (2020). COVID-19: Lessons from SARS and MERS. *Eur.J Immunol*, 50(3), 308-311. PM:32104909
- Pavlovich, S. S., Lovett, S. P., Koroleva, G., Guito, J. C., Arnold, C. E., Nagle, E. R., Kulcsar, K., Lee, A., Thibaud-Nissen, F., Hume, A. J., Mühlberger, E., Uebelhoer, L. S., Towner, J. S., Rabadan, R., Sanchez-Lockhart, M., Kepler, T. B., Palacios, G.** (2018). The Egyptian Roussette Genome Reveals Unexpected Features of Bat Antiviral Immunity. *Cell*, 173(5), 1098-1110. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.070>
- Peel, A. J., Wells, K., Giles, J., Boyd, V., Burroughs, A., Edson, D., Cramer, G., Baker, M. L., Field, H., Wang, L. F., McCallum, H., Plowright, R. K., Clark, N.** (2019). Synchronous shedding of multiple bat paramyxoviruses coincides with peak periods of Hendra virus spillover. *Emerging Microbes & Infections*, 8(1), 1314-1323. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1661217>
- Periasamy, P., Hutchinson, P. E., Chen, J., Guerin-Bonne, I., Shahul Hameed, S. S., Selvam, P., Hameed, S., Selvam, P., Hey, Y., Fink, K., Irving, A., Dutertre, Ch.-A., Baker, M., Cramer, G., Wang, L.-F., Alonso, S.** (2019). Studies on B Cells in the Fruit-Eating Black Flying Fox (*Pteropus alecto*). *Frontiers in Immunology*, 10, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00489>
- Plowright, R. K., Field, H. E., Smith, C., Divljan, A., Palmer, C., Tabor, G., Daszak, P., Foley, J. E.** (2008). Reproduction and nutritional stress are risk factors for Hendra virus infection in little red flying foxes (*Pteropus scapulatus*). *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 275(1636), 861-869. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1260>
- Plowright, R. K., Peel, A. J., Streicker, D. G., Gilbert, A. T., McCallum, H., Wood, J., Baker, M. L., Restif, O.** (2016). Transmission or Within-Host Dynamics Driving Pulses of Zoonotic Viruses in Reservoir Host Populations. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(8), e0004796. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004796>
- Podlutzky, A. J., Khritankov, A. M., Ovodov, N. D., Austad, S. N.** (2005). A new field record for bat longevity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(11), 1366-1368.
- Qu, Z., Li, Z., Ma, L., Wei, X., Zhang, L., Liang, R., Meng, G., Zhang, N., Xia, C.** (2019). Structure and Peptidome of the Bat MHC Class I Molecule Reveal a Novel Mechanism Leading to High-Affinity Peptide Binding. *The Journal of Immunology*, 202, j1900001. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900001>
- Randolph, H. E., Barreiro, L. B.** (2018). Holy Immune Tolerance, Batman! *Immunity*, 48(6), 1074-1076. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.016>
- Raoult, D., Zumla, A., Locatelli, F., Ippolito, G., Kroemer, G.** (2020). Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypothesis. *Cell Stress*, 34345. <https://doi.org/10.15698/cst2020.04.216>
- Rossi, M., Young, J. W.** (2005). Human Dendritic Cells: Potent Antigen-Presenting Cells at the Crossroads of Innate and Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology*, 175(3), 1373-1381.
- Schattgen, S. A., Fitzgerald, K. A.** (2011). The PYHIN protein family as mediators of host defenses. *Immunological Reviews*, 243(1), 109-118. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01053.x>

- Schountz, T.** (2014). Immunology of Bats and Their Viruses: Challenges and Opportunities. *Viruses*, 6(12), 4880-4901. <https://www.mdpi.com/1999-4915/6/12/4880>
- Schountz, T., Baker, M. L., Butler, J., Munster, V.** (2017). Immunological Control of Viral Infections in Bats and the Emergence of Viruses Highly Pathogenic to Humans. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01098>
- Shen, Y.-Y., Liang, L., Zhu, Z.-H., Zhou, W.-P., Irwin, D. M., Zhang, Y.-P.** (2010). Adaptive evolution of energy metabolism genes and the origin of flight in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(19), 8666-8671. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912613107>
- Stetson, D. B., Medzhitov, R.** (2006). Type I Interferons in Host Defense. *Immunity*, 25(3), 373-381.
- Takeuchi, O., Akira, S.** (2009). Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev.*, 227(1), 75-86. PM:19120477
- Teeling, E. C., Vernes, S. C., Dávalos, L. M., Ray, D. A., Gilbert, M. T. P., Myers, E., Consortium, B. K.** (2018). Bat Biology, Genomes, and the Bat1K Project: To Generate Chromosome-Level Genomes for All Living Bat Species. *Annual Review of Animal Biosciences*, 6(1), 23-46. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022516-022811>
- Theofilopoulos, A. N., Baccala, R., Beutler, B., Kono, D. H.** (2005). Type I Interferons (I) In Immunity And Autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 23(1), 307-335.
- Tian, S., Zeng, J., Jiao, H., Zhang, D., Zhang, L., Lei, C.-q., Rossiter, S. J., Zhao, H.** (2023). Comparative analyses of bat genomes identify distinct evolution of immunity in Old World fruit bats. *Science Advances*, 9(18), eadd0141. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add0141>
- Wang, J., Pan, Y. F., Yang, L. F., Yang, W. H., Lv, K., Luo, C. M., Wang, J., Kuang, G. P., Wu, W. C., Gou, Q. Y., Xin, G. Y., Li, B., Luo, H. L., Chen, S., Shu, Y. L., Guo, D., Gao, Z. H., Liang, G., Li, J., . . . Shi, M.** (2023). Individual bat virome analysis reveals co-infection and spillover among bats and virus zoonotic potential. *Nat Commun*, 14(1), 4079. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39835-1>
- Wang, L.-F., Walker, P. J., Poon, L. L. M.** (2011). Mass extinctions, biodiversity and mitochondrial function: are bats 'special' as reservoirs for emerging viruses? *Current Opinion in Virology*, 1(6), 649-657. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.013>
- Wang, L. F., Gamage, A. M., Chan, W. O. Y., Hiller, M., Teeling, E. C.** (2021). Decoding bat immunity: the need for a coordinated research approach. *Nature Reviews Immunology*, 21(5), 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00523-0>
- Wang, Z., Zhu, T., Xue, H., Fang, N., Zhang, J., Zhang, L., Pang, J., Teeling, E., Zhang, S.** (2017). Prenatal development supports a single origin of laryngeal echolocation in bats. *Nature ecology & evolution*, 1(2), 0021. DOI:10.1038/s41559-016-0021
- Warmuth, V. M., Metzler, D., Zamora-Gutiérrez, V.** (2023). Human disturbance increases coronavirus prevalence in bats. *Science Advances*, 9(13), eadd0688. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add0688>
- Wilkinson, G. S., South, J. M.** (2002). Life history, ecology and longevity in bats. *Aging Cell*, 1 (2), 124-131. <https://doi.org/10.1046/j.1474-9728.2002.00020.x>
- Wilmanski, J. M., Petnicki-Ocwieja, T., Kobayashi, K. S.** (2008). NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(1), 13-30.
- Worobey, M., Levy, J. I., Malpica Serrano, L., Crits-Christoph, A., Pekar, J. E., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Kraemer, M. U. G., Newman, C., Koopmans, M. P. G., Suchard, M. A., Wertheim, J. O., Lemey, P., Robertson, D. L., Garry, R. F., Holmes, E. C., Rambaut, A., Andersen, K. G.** (2022). The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*, 377(6609), 951-959. <https://doi.org/10.1126/science.abp8715>
- Wright, S. D.** (1999). Toll, A new piece in the puzzle of innate immunity. *Journal of Experimental Medicine*, 189(4), 605-609.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., Yuan, M.-L., Zhang, Y.-L., Dai, F.-H., Liu, Y., Wang, Q.-M., Zheng, J.-J., Xu, L., Holmes, E. C., Zhang, Y.-Z.** (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Wynne, J. W., Woon, A. P., Dudek, N. L., Croft, N. P., Ng, J. H. J., Baker, M. L., Wang, L.-F., Purcell, A. W.** (2016). Characterization of the Antigen Processing Machinery and Endogenous Peptide Presentation of a Bat MHC Class I Molecule. *The Journal of Immunology*, 196(11), 4468-4476. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502062>

- Xie, J., Li, Y., Shen, X., Goh, G., Zhu, Y., Cui, J., Wang, L. F., Shi, Z. L., Zhou, P. (2018). Dampened STING-Dependent Interferon Activation in Bats. *Cell Host & Microbe*, 23 (3), 297-301. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.006>
- Yokoyama, W. M., Colonna, M. (2008). Innate immunity to pathogens. *Current Opinion in Immunology*, 20(1), 1-2.
- Yong, K. S. M., Ng, J. H. J., Her, Z., Hey, Y. Y., Tan, S. Y., Tan, W. W. S., Irac, S. E., Liu, M., Chan, X. Y., Gunawan, M., Foo, R. J. H., Low, D. H. W., Mendenhall, I. H., Chionh, Y. T., Dutertre, C.-A., Chen, Q., Wang, L.-F. (2018). Bat-mouse bone marrow chimera: a novel animal model for dissecting the uniqueness of the bat immune system. *Scientific Reports*, 8(1), 4726. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22899-1>
- Zhang, G., Cowled, C., Shi, Z., Huang, Z., Bishop-Lilly, K. A., Fang, X., Wynne, J. W., Xiong, Z., Baker, M. L., Zhao, W., Tachedjian, M., Zhu, Y., Zhou, P., Jiang, X., Ng, J., Yang, L., Wu, L., Xiao, J., Feng, Y., . . . Wang, J. (2013). Comparative Analysis of Bat Genomes Provides Insight into the Evolution of Flight and Immunity. *Science*, 339 (6118), 456. <http://science.sciencemag.org/content/339/6118/456.abstract>
- Zhou, H., Ji, J., Chen, X., Bi, Y., Li, J., Wang, Q., Hu, T., Song, H., Zhao, R., Chen, Y., Cui, M., Zhang, Y., Hughes, A. C., Holmes, E. C., Shi, W. (2021). Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell*, 184(17), 4380-4391. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.008>
- Zhou, P., Chionh, Y. T., Irac, S. E., Ahn, M., Jia Ng, J. H., Fossum, E., Bogen, B., Ginhoux, F., Irving, A. T., Dutertre, Ch.-A., Wang, L.-F. (2016). Unlocking bat immunology: Establishment of Pteropus alecto bone marrow-derived dendritic cells and macrophages. *Scientific Reports*, 6, 38597. <https://doi.org/10.1038/srep38597>
- Zhou, P., Tachedjian, M., Wynne, J. W., Boyd, V., Cui, J., Smith, I., Cowled C., J. Ng, J. H., Mok, L., Michalski, W. P., Mendenhall, I. H., Tachedjian, G., Lin-Fa Wang, L.-F., Baker, M. L. (2016). Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(10), 2696-2701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518240113>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. PM: 32015507